

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**Szulfaminsav-származékok, acil-szulfonamidok és szulfonil-karbamát-
-származékok alkalmazása lipoproteinszintet csökkentő gyógyászati készítmények előállítására**

A találmány tárgyát az (I) általános képletű vegyületek alkalmazása képezi olyan gyógyászati készítmények előállítására, amelyek a plazma lipoprotein szintjét csökkentik.

A találmány szerinti vegyületeket a 08/223 932 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben (bejelentés napja: 1994. április 13.) ismertetik. E vegyületekről leírják, hogy magas szérum koleszterinszint ellen és ateroszklerózis esetében adhatók. Fenti hivatkozást jelen bejelentésünk tárgyánál referenciaként tekintjük.

A fent említett bejelentésben szereplő vegyületek kedvező kémiai stabilitást mutatnak az 5 245 068. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásból ismert vegyületekhez képest.

A találmány tárgya közelebbről olyan eljárásra vonatkozik, amelynek segítségével a plazma lipoprotein(a), Lp(a) koncentrációja csökkenthető, és így gyógyászati lag kedvező hatás biztosítható.

A lipoprotein(a) vagy Lp(a) néven ismert makromolekula alacsony sűrűségű lipoproteinek (LDL) és egy hidrofil glikoprotein komplexéből áll, amit apolipoprotein(a)-nek, vagy apo(a)-nak is neveznek. Az LDL-ben a legfontosabb fehérje az apo B-100; az apo(a) az LDL apo B csoportjához kapcsolódik egy diszulfidkötés segítségével. A humán plazmában a koleszterin legfőbb szállítója az LDL. Az Lp(a) fiziológiai funkciója nem ismert.

Szerkezetét tekintve az apo(a) nem az egyéb apolipoproteinekhez, hanem egy másik plazmafehérjéhez, az úgynevezett plazminogénhez hasonlít. A plazminogén

mutatnak, amit három belső diszulfidhíd stabilizál, majd ezt a szerkezetet egy proteáz terület (domain) követi. A Kringle-féle szerkezeteket egyéb fehérjékben, mint protrombinban, a szövet típusú plazminogén aktivátorban (t-Pa), urokinázban és koagulációs faktor XII-ben [Utermann, Science, **246**, 904-910 (1989)] is kimutatták. Az apo(a)-ban nem találhatók meg a plazminogénben lévő kringle I-III-hoz hasonló szerkezetek, de található benne számos olyan Kringle-féle terület másolata, amelyek hasonlítanak a plazminogén negyedik területére, valamint fellelhető benne a plazminogén ötödik területéhez hasonlító (kringle-5) Kringle-féle terület is. Az apo(a) szintén tartalmaz egy proteáz területet.

Az Lp(a)-t először Berg azonosította 1963-ban [Berg, Acta Pathol. Microbiol. Scand., **59**, 369 (1963)]; az Lp(a)-t néhány vizsgált személy plazmájában lévő LDL frakcióval kapcsolatos antigén hatás alapján azonosították. A plazma Lp(a) szint változik személytől függően, értéke lehet 2 mg/dl-nél kisebb, de 200 mg/dl-nél nagyobb is. A magasabb plazma Lp(a) szintet úgy tekintik, hogy az az ateroszklerózis rizikófaktorát képezi, már önmagában is vagy egy magas LDL szinttel összekapcsolva [Kostner és munkatársai, Circulation, **80**(5), 1313-139 (1989), amely közleményben hivatkoznak korábbi kutatókra]. Az Lp(a) plazmakoncentráció értéke és az apo(a) mérete genetikailag van meghatározva [Gavish és munkatársai, J. Clin. Invest., **84**, 2021-2027 (1989)].

Az az észlelet, hogy az apo(a) a plazminogénnel szerkezeti hasonlóságot mutat, további kutatást indított el az Lp(a) által játszott szerep tisztázására. Hajjar és munkatársai [Nature, **339**, 303-305 (1989)] tanulmányozták az Lp(a)-hoz tartozó apo(a) komponens és a plazminogén hasonlóságát, és vizsgálták azt a hatást, amit az Lp(a) fejthet ki a plazminogén és az endotéliális sejt kölcsönhatására, és azt találták, hogy az Lp(a) a plazminogén megkötőhelyekért versenyez, és képes inhibálni a plazminogénnek az endotéliális sejt felszínén t-PA révén végbemenő aktiválását. Ebből arra lehet következtetni, hogy a magas Lp(a) szint káros hatást

fejt ki és inhibálja a sejtfelszín fibrinolízisét, és így módon beavatkozik a fibrinolitikus rendszerbe. Kostner és munkatársai kísérleteik során (lásd a fenti hivatkozást) a kezelt betegek egy vizsgálati csoportjának HMG-CoA reduktáz inhibitorokat, mint szimvasztatint és lovasztatint, továbbá egyéb jól ismert, koleszterinszintet csökkentő szert adtak, majd vérmintát véve a plazmát vizsgálat alá vették. A legtöbb vizsgált szer esetében nem csökkent az Lp(a) szint, sőt némely esetben az Lp(a) szint növekedni látszott, feltehetően az Lp(a) termelés stimulálása következtében. A kutatók csak két olyan szert találtak, mégpedig a neomicint és niacint, amelyek az LDL és az Lp(a) szintet egyaránt képesek voltak csökkenteni. Ezen szerek azonban az Lp(a) szintet csak egy bizonyos értékig csökkentették, emiatt, valamint a toxikus mellékhatások miatt ezen szerek nemigen látszanak jelen célokra alkalmasaknak.

Így továbbra is fennáll az az igény, hogy a plazma Lp(a) szintjének csökkentésére megfelelő módszer és gyógyszereket keressünk.

A lipoprotein(a) szerepét iszkémiás eredetű agyérrendszeri megbetegedésben szenvedő betegek esetében tanulmányozták, és azt találták, hogy ezek vérében lényegesen magasabb a lipoprotein(a) szintje, a közepes sűrűségű fehérjék által hordozott lipidek szintje és az alacsony sűrűségű lipoprotein koleszterin szintje, ugyanakkor alacsonyabb a nagy sűrűségű lipoproteinek szintje, mint az összehasonlítás céljából ellenőrzött vizsgált személyeké. A lipoprotein(a) magas szintje az iszkémiás eredetű agyér megbetegedéseknél jelentős rizikófaktort képez [Pedro-Botck, Stroke, **23(11)**, 1556-1562, (1992)].

A lipoprotein(a) független, genetikai és kritikus rizikófaktort jelent az iszkémiás szélütés esetében, különösen fiatal felnőtteknél [Nagayama, Stroke, **25(1)**, 74-78 (1994)].

Ezenkívül a magas szérum lipoprotein(a)-szint az agyi infarktus kialakulásánál is egy független rizikófaktort jelent [Shintani, Stroke, **24(7)**, 965-969 (1993)].

Az Lp(a) lipoprotein magas plazmaszintjét összefüggésbe hozták a koszorúér-keringésben idő előtt kialakuló ateroszklerózissal is [Valentine, Arch. Intern. Med. **154**, 801-806 (1994)].

A perkután transzluminálisan végzett koszorúér érplasztika után fellépő resztenózis megelőzésére a lipoprotein(a) szintet alacsony sűrűségű lipoprotein beadásával (apherézis) csökkentették, erről számol be Daida közleményében [Am. J. Card., **73(15)**, 1037-1040 (1994)].

A szérum Lp(a) egy független faktor, ami a visszer átültetéseknél fellépő szűkülettel kapcsolatos [Hoff, Circulation, **77(6)**, 1238-1243 (1988)].

A találmány összefoglalása

A találmány tárgyát az (I) általános képletű vegyületek új alkalmazása képezi.

Az (I) általános képletű vegyületekhez és ezek gyógyászatilag megfelelő sóihoz tartoznak azok a vegyületek, amelyek képletében

X és Y jelentése oxigénatom, kénatom vagy $(CR'R'')_n$, ahol n értéke 1-4-ig terjedő egész szám és R' és R'' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkoxycsoport, halogénatom, hidroxil-, acil-oxi-, cikloalkil-, vagy adott esetben szubsztituált fenilcsoport, vagy

R' és R'' együttes jelentése egy spirocikloalkil- vagy karbonilcsoport, azzal a feltétellel, hogy X és Y közül legalább az egyik jelentése $-(CR'R'')_n$, valamint azzal a további feltétellel, amennyiben X és Y egyaránt $(CR'R'')_n$, továbbá R' és R'' jelentése hidrogénatom és n értéke 1, úgy R₁ és R₂ jelentése arilcsoport,

R jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkil- vagy benzilcsoport,

R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül

(a) fenil- vagy fenoxycsoport, amelyek adott esetben 1-5 szubsztituenszt hordozhatnak, ahol szubsztituensként szerepelhet

fenil-,

1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport,

1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkoxics csoport,

fenoxi-,

hidroxics csoport,

fluoratom,

klóratom,

brómatom,

nitro-,

trifluor-metil-,

-COOH,

-COOalkil-csoport, ahol az alkilcsoport 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú,

$-(CH_2)_pNR_3R_4$, ahol p értéke 0 vagy 1, és ahol R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport,

(b) 1- vagy 2-naftilcsoport, amelyek adott esetben 1-3 szubsztituenst hordozhatnak, ahol szubsztituensként szerepelhet

fenil-,

1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkil-,

1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkoxi-,

hidroxi-,

fenoxics csoport,

fluoratom,

klóratom,

brómatom,

nitro-,

trifluor-metil-csoport,

- COOH,
- COOalkil-csoport, ahol az alkilcsoport 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú,
- (CH₂)_pNR₃R₄, ahol p, R₃ és R₄ jelentése a fentiekben megadottal azonos,
- (c) aril-alkil-csoport,
- (d) egyenes vagy elágazó láncú, 1-20 szénatomos alkilcsoport, amely telített vagy 1-3 kettőskötést tartalmaz, vagy
- (e) adamantil- vagy cikloalkilcsoport, ahol a cikloalkilcsoport 3-6 szénatomos, azzal a feltételekkel, hogy
- (i) az esetben, ha X jelentése (CH₂)_n, Y jelentése oxigénatom és R₁ jelentése szubsztituált fenilcsoport, úgy R₂ jelentése szubsztituált fenilcsoport,
 - (ii) amennyiben Y jelentése oxigénatom, X jelentése (CH₂)_n, R₂ jelentése fenil- vagy naftilcsoport, úgy R₁ jelentése egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoporttól eltérő, és
 - (iii) az (I) általános képletű vegyületek eltérőek azoktól a vegyületektől, amelyek képletében az alábbi szubsztituensek vannak jelen:

| X | Y | R | R ₁ | R ₂ |
|-----------------|---|---|---|----------------|
| CH ₂ | O | H | (CH ₂) ₂ CH ₃ | Ph |
| CH ₂ | O | H | CH ₃ | Ph |
| CH ₂ | O | H | (a) képletű csoport | izo-Pr |

Az (I) általános képletű vegyületek közül előnyösek azok, amelyek képletében R₁ jelentése fenilcsoport vagy a 2,6-helyzetben diszubsztituált fenilcsoport, R₂ jelentése fenilcsoport vagy a 2,6-helyzetben diszubsztituált fenilcsoport, ahol R₁ és R₂ jelentése egyaránt fenilcsoport, ahol a fenilcsoportok a 2,6-helyzetben diszubsztituáltak,

ahol az R_1 helyében álló fenilcsoport a 2,6-helyzetben diszubsztituált, és az R_2 helyében álló fenilcsoport a 2,4,6-helyzetben trisubsztituált,

ahol R_1 jelentése 2,6-bisz(1-metil-etil)-fenilcsoport és R_2 jelentése 2,6-bisz(1-metil-etil)-fenilcsoport vagy 2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenilcsoport,

ahol R_1 és R_2 közül az egyik jelentése egy (b) általános képletű csoport,

ahol a képletben t értéke 0 vagy 1 és 4 közötti egész szám, w értéke 0 vagy 1 és 4 közötti egész szám, azzal a feltétellel, hogy t és w összege legfeljebb 5, R^5 és R_6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy abban az esetben ha R^5 jelentése hidrogénatom, R_6 jelentése R_7 jelentésénél megadottakkal azonos is lehet, R_7 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport, ahol a fenilcsoport 1-3 szubsztituenset hordozhat, szubsztituensként szerepelhet 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkoxi-, fenoxi-, hidroxilcsoport, fluoratom, klóratom, brómatom, nitro-, trifluor-metil-csoport, $-\text{COOH}$, COO- alkilcsoport, ahol az alkilcsoport 1-4 szénatomos vagy $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}_3\text{R}_4$, ahol p , R_3 és R_4 jelentése a fentiekben megadottal azonos.

Hasonlóképpen előnyösek azok a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

X jelentése oxigénatom, kénatom vagy $(\text{CR}'\text{R}'')_n$;

Y jelentése oxigénatom, kénatom vagy $(\text{CR}'\text{R}'')_n$, azzal a feltétellel, hogy X és Y közül legalább az egyik jelentése $(\text{CR}'\text{R}'')_n$, ahol a képletben n értéke 1 és 4 közötti egész szám, és R' és R'' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, adott esetben szubsztituált fenilcsoport, halogénatom, hidroxil-, alkoxi-, acil-oxi-, cikloalkilcsoport vagy R' és R'' jelentése együttesen egy karbonil- vagy 3-10 szénatomos spirocikloalkilcsoport,

R jelentése hidrogénatom,

- R_1 jelentése adott esetben szubsztituált-fenilcsoport, 1-10 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, 3-10 szénatomos cikloalkilcsoport,
- R_2 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport, 1-10 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil- vagy adott esetben szubsztituált fenoxicssoport, azzal a feltétellel, hogy csak az esetben, ha X jelentése $(CR'R'')_n$ csoport, jelenthet R_1 adott esetben szubsztituált fenoxicssoportot, és csak az esetben, ha Y jelentése $(CR'R'')_n$ csoport, jelenthet R_2 adott esetben szubsztituált fenoxicssoportot, azzal a további feltétellel, hogy R_1 és R_2 közül legalább az egyik adott esetben szubsztituált fenil- vagy fenoxicssoportot jelent.

Még előnyösebbek azok a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

- X jelentése oxigénatom,
- Y jelentése $(CR'R'')_n$ csoport, ahol n értéke 1 vagy 2,
- R jelentése hidrogénatom,
- R_1 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport,
- R_2 jelentése adott esetben szubsztituált fenil- vagy fenoxicssoport, 1-10 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkil- vagy 3-10 szénatomos cikloalkilcsoport, és
- R' és R'' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, adott esetben szubsztituált fenilcsoport, halogénatom, hidroxil-, alkoxi-, acil-oxi- vagy cikloalkilcsoport, vagy R' és R'' együttes jelentése egy karbonil- vagy spirocikloalkilcsoport.

A találmány részletes ismertetése

A találmány tárgyához tartozó vegyületek az N-acil-szulfaminsav-észterek (vagy tioészterek), N-acil-szulfonamidok és N-szulfonil-karbaminsav-észterek (vagy tioészterek) csoportjához tartoznak, amelyek ACAT inhibitoroként viselkednek; azt

találtuk, hogy e vegyületek eredményesen alkalmazhatók agyérbetegségek, mint szélütés, perifériális érmegbetegedések és resztenózis kezelésére. Azt találtuk továbbá, hogy ezen vegyületek eredményesen csökkentik az Lp(a) szintet.

A fenti (I) általános képletben szereplő 1-20 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú, telített szénhidrogénekre említjük meg példaként a metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, terc-butil-, n-pentil-, izopentil-, n-hexil-, n-heptil-, n-oktil-, n-undecil-, n-dodecil-, n-hexadecil-, 2,2-dimetil-dodecil-, 2-tetradecil- és n-oktadecil-csoportokat.

Az 1-20 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú szénhidrogénekre, amelyek 1-3 kettőskötést tartalmaznak, szemléltető példaként említjük meg az etenil-, 2-propenil-, 2-butenil-, 3-pentenil-, 2-oktenil-, 5-nonenil-, 4-undecenil-, 5-heptadecenil-, 3-oktadecenil-, 9-oktadecenil-, 2,2-dimetil-11-eikozenil-, 9,12-oktadekadienil- és hexadecenilcsoportot.

Az 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkoxics csoportokra példaként említjük a metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, terc-butoxi- és pentil-oxi-csoportot.

Az (I) általános képletű vegyületekben szereplő 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportokra említjük meg szemléltető példaként a metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-pentil-, n-butil- és terc-butil-csoportot.

Az (I) általános képletű vegyületekben szereplő cikloalkilcsoportokra szemléltető példaként említjük meg a ciklopentil-, ciklohexil-, ciklooktil-, tetrahidronaftil- és az 1- valamint 2-adamantilcsoportot.

Spirocikloalkilcsoportként szerepelhet például spirociklopropil-, spirociklobutil-, spirociklopentil- vagy spirociklohexil-csoport.

Az aril-alkil-csoportokra szemléltető példaként említjük meg a benzil-, fenetil-, 3-fenil-propil-, 2-fenil-propil-, 4-fenil-butil-, 2-fenil-butil-, 3-fenil-butil-, benzhidril-, 2,2-difenil-etil- és 3,3-difenil-propil-csoportot.

A találmány tárgyához tartoznak az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatiilag megfelelő sói is.

Az (I) általános képletű vegyületek bázissal képzett sóit oly módon állítjuk elő, hogy az (I) általános képletű vegyületeket 1 ekvivalens mennyiségű megfelelő, nemtoxikus, gyógyászatiilag alkalmas bázissal reagáltatjuk, majd a reakcióhoz alkalmazott oldószert elpárologtatjuk és a kapott sót, amennyiben szükséges, átkristályosítjuk. Az (I) általános képletű vegyületeket a bázikus sókból oly módon nyerhetjük vissza, hogy a só vizes oldatát egy megfelelő savval, így hidrogén-bromiddal, hidrogén-kloriddal vagy ecetsavval reagáltatjuk.

A találmány szerinti vegyületek bázikus sóinak képzéséhez megfelelő bázisként alkalmazhatunk aminokat, mint trietil-amint vagy dibutil-amint, egy alkálifém-bázist vagy alkáliföldfém-bázist. A sóképzéshez előnyös alkálifém-hidroxidként vagy alkáliföldfém-hidroxidként lítium-, nátrium-, kálium-, magnézium- vagy kalcium-hidroxidot használhatunk. A nemtoxikus, gyógyászatiilag megfelelő sók képzésére alkalmas bázisok jólismertek a gyógyászati készítmények előállítása terén gyakorlott szakember számára [lásd például Berge SN és munkatársai: J. Pharm. Sci. **66**, 1-19 (1977)].

Egy bázikus csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületnek savas sóvá való alakításához alkalmas savként használhatunk ecetsavat, benzoesavat, benzolszulfonsavat, borkösavat, hidrogén-bromidot, hidrogén-kloridot, citromsavat, fumársavat, glükonsavat, glükoronsavat, glutaminsavat, tejsavat, almasavat, maleinsavat, metánszulfonsavat, pamoasavat, szalicilsavat, sztearinsavat, borostyánkösavat, kénsavat vagy borkösavat vagy egyéb megfelelő savakat. A savaddíciós sók képzése a szakember számára jól ismert módon történik.

A találmány szerinti vegyületek aszimmetriás központot tartalmazhatnak, és így különféle sztereoizomer formájában fordulhatnak elő. A találmány szerinti meg-

oldásnál alkalmazhatók az (I) általános képletű vegyületek összes sztereoizomer alakjai, valamint ezek elegyei, ideértve a racém elegyeket is.

A találmány szerinti megoldásnál alkalmazható (I) általános képletű vegyületek szolvatált vagy nem-szolvatált alakban fordulhatnak elő, a szolvátképzés történhet gyógyászatilag megfelelő oldószerekkel, így vízzel, etanollal vagy hasonlókkal. A találmány szerinti megoldás szempontjából a szolvatált vegyületek egyenlő értékűek a nem-szolvatált vegyületekkel.

A találmány szerinti megoldáshoz alkalmazható (I) általános képletű vegyületek közül előnyösek azok, amelyek képletében R_1 és R_2 közül az egyik jelentése fenilcsoport, még előnyösebbek azok a vegyületek, amelyek képletében R_1 és R_2 közül az egyik jelentése szubsztituált fenilcsoport, még előnyösebbek azok, amelyek képletében R_1 és R_2 közül az egyik jelentése a 2- és 6-helyzetben diszubsztituált fenilcsoport.

Egy előnyös megoldás szerint az (I) általános képletű vegyületben R_1 és R_2 egyaránt olyan fenilcsoportot jelent, amelyben a 2- és 6-os helyzetben egy-egy szubsztituens található. Egy másik előnyös megoldás szerint R_1 jelentése 2,6-helyzetben diszubsztituált fenilcsoport és R_2 jelentése 2,4,6-helyzetben trisubsztituált fenilcsoport.

Egy további előnyös megoldás szerint az (I) általános képletben R_1 jelentése 2,6-bisz(1-metil-etil)-fenilcsoport és R_2 jelentése 2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil- vagy 2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületek közül a korlátozás szándéka nélkül megemlítjük az alábbi előnyös vegyületeket:

szulfaminsav-(fenil-acetil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,

szulfaminsav-[[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-acetyl]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,

szulfaminsav-[[2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil]-acetil]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-
-észter,
szulfaminsav-[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-acetil]-2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil-
-észter,
szulfaminsav-[[2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil]-acetil]-2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil-
-észter,
szulfaminsav-[adamantán-acetil]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[[2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil]-acetil]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-
-észter-nátriumsó,
szulfaminsav-[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-acetil]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-
-észter-nátriumsó,
szulfaminsav-(dekanoil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(dodekanoil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
2,6-bisz(1-metil-etil)-N-[[[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-metil]-szulfonil]-
-benzolacetamid,
2,6-bisz(1-metil-etil)-N-[[[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-metil]-szulfonil]-
-benzolacetamid-nátriumsó,
2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-[[[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-metil]-szulfonil]-
-karbamát,
2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-[[[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-metil]-szulfonil]-
-karbamát-nátriumsó,
szulfaminsav-(1-oxo-3,3-difenil-propil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[2,6-diklór-fenil-(acetil)]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[2,6-diklór-fenil-(acetil)]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-transz-[(2-fenil-ciklopropil)-karbonil]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-
-észter,
szulfaminsav-[2,5-dimetoxi-fenil-(acetil)]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,

szulfaminsav-[2,4,6-trimetoxi-fenil-(acetyl)]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[2,4,6-trimetil-fenil-(acetyl)]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[2-tio-fenil-(acetyl)]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[3-tio-fenil-(acetyl)]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[2-metoxi-fenil-(acetyl)]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(oxo-fenil-acetyl)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[2-trifluor-metil-fenil-(acetyl)]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(1-oxo-2-fenil-propil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(ciklopentil-fenil-acetyl)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(ciklohexil-acetyl)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(difenil-acetyl)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(trifenil-acetyl)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[(1-fenil-ciklopentil)-karbonil]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(3-metil-1-oxo-2-fenil-pentil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(1-oxo-2-fenil-butil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(ciklohexil-fenil-acetyl)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(1-oxo-2,2-difenil-propil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[(9H-fluoren-9-il)-karbonil]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(1-oxo-3-fenil-propil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[1-oxo-3-[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-2-propenil]-2,6-bisz(1-
-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[1-oxo-3-[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-propil]-2,6-bisz(1-metil-
-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[(acetyl-oxi)-[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-acetyl]-2,6-bisz(1-metil-
-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[hidroxi-[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-acetyl]-2,6-bisz(1-metil-etil)-
-fenil-észter,

szulfaminsav-[fluor-[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-acetyl]-2,6-bisz(1-metil-etil)-
-fenil-észter,

szulfaminsav-(3-metil-1-oxo-2-fenil-pentil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter-
-nátriumsó,

szulfaminsav-[[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenoxi]-acetyl]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-
-észter,

szulfaminsav-[[2,6-bisz(1-metil-etil)-fenoxi]-acetyl]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-
-észter és

szulfaminsav-[[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-acetyl]-2,6-bisz(fenil)-fenil-észter.

Az (I) általános képletű vegyületeknek az Lp(a) szintet csökkentő képességét az 1. táblázat szemlélteti. A vizsgálatok a következők szerint történtek: kilenc hím majmot (*Macaca fascicularis*, 4-5 kg testtömeg) standard vegyes majomtápon tartunk (amely 5 %-nál kevesebb mennyiségű zsiradékot és csak nyomnyi koleszterint tartalmaz). A táplálék reggel 9 és 14 óra között állt rendelkezésre. A vizsgálati állatok megközelítőleg azonos mennyiségű koleszterint hordoznak HDL (47 %) ^{és} LDL (51 %) alakjában, a humán adatokhoz viszonyítva alacsony trigliceridszintet mutatnak (mintegy 50 mg/dl-t). 5 hétig hetente egy vérmintát veszünk le a lekötözött anesztetizált állatoktól, majd az állatoknak az étkezés előtt naponta szulfaminsav[[2,4,6-trisz-(1-metil-etil)-fenil]-acetyl]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észtert adagolunk (a továbbiakban "a vizsgált vegyület"); a vizsgált vegyületet 3 hétig 30 mg/kg dózisban adjuk a vegyületet zabliszttal készült krémszerű pástétomba keverve (Little Debbie Snack Cakes, McKee Foods, Collegedale, Tennessee). Az egyes étkezésekhez Tang-féle reggeli italként szolgáló italkristályokat (Kraft General Foods, Inc., White Plains, New York) és egyéb krémes tölteléket adtunk. A legtöbb állat azonnal elfogyasztotta a gyógyszer tartalmú táplálékot, minthogy éjszaka táplálék nélkül maradtak. A napi enivalót csak a gyógyszer elfogyasztása után kapták. Az átlagos plazma koleszterinszintet (a felső sorban) és Lp(a) szintet (az alsó sor-

ban) az alábbi táblázatban tüntetjük fel (az értékek mind mg/dl adatok formájában szerepelnek). A gyógyszeres kezelést 6-8 hétig folytattuk, az eredményeket az 1. táblázat foglalja össze.

1. táblázat

| Hét | | | | | | | | | | | |
|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| 147 | 147 | 155 | 155 | 167 | 112 | 112 | 111 | 117 | 128 | 127 | 160 |
| 17,1 | 18,9 | 15,1 | 13,8 | 18,2 | 13,6 | 12,5 | 11,4 | 13,6 | 17,7 | 18,7 | 21,3 |

A koleszterin és Lp(a) átlagos alapértéke 154 és 16,6 mg/dl volt. Ezen értékeket alapulvéve a koleszterin és Lp(a) szint százalékos csökkenése 28 %-nak, illetőleg 31 %-nak mutatkozott. Igen fontos észlelet, hogy mindegyik állat esetében jelentkezett a koleszterin és Lp(a) szint csökkenése, illetőleg nem volt olyan állat, amely a vizsgált vegyületre ne reagált volna. Az összes koleszterin értékében mutatkozó csökkenés elsősorban az LDL-koleszterin-szint változásának tulajdonítható.

A találmány szerinti megoldáshoz alkalmazható (I) általános képletű vegyületek így eredményesen használhatók olyan gyógyászati készítmények előállítására, amelyek szélütés, perifériás érmegbetegedések és resztenózis kezelésére alkalmazhatók; az (I) vagy (II) általános képletű vegyületek, továbbá ezek gyógyászatiilag megfelelő sói 250-3000 mg napi dózis formájában adhatók az arra rászoruló betegeknek. Egy mintegy 70 kg testtömegű normális humán felnőtt esetében ez az érték napi 5-40 mg/testtömeg dózist jelent. Az adott esetben alkalmazott dózis nagysága azonban változtatható a beteg kívánalmaitól, a kezelt állapot súlyosságától, valamint a felhasznált vegyület hatásosságától függően. Az optimális dózis

nagyságának meghatározása egy adott helyzetben, a kezelő orvos szaktudásához tartozik.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás Lp(a) szérumszintjének csökkentésére arra rászoruló emlős betegek esetében, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a kezelt emlős betegnek az Lp(a) szérumszintjének csökkentésére alkalmas hatásos mennyiségben valamely (I) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját adjuk, ahol a képletben

X és Y jelentése oxigénatom, kénatom vagy $(CR'R'')_n$, ahol n értéke 1-4-ig terjedő egész szám és R' és R'' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkoxycsoport, halogénatom, hidroxil-, acil-oxi-, cikloalkil-, vagy adott esetben szubsztituált fenilcsoport, vagy

R' és R'' együttes jelentése egy spirocikloalkil- vagy karbonilcsoport, azzal a feltétellel, hogy X és Y közül legalább az egyik jelentése $-(CR'R'')_n$, valamint azzal a további feltétellel, amennyiben X és Y egyaránt $(CR'R'')_n$, továbbá R' és R'' jelentése hidrogénatom és n értéke 1, úgy R₁ és R₂ jelentése arilcsoport,

R jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkil- vagy benzilcsoport,

R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül

(a) fenil- vagy fenoxycsoport, amelyek adott esetben 1-5 szubsztituenszt hordozhatnak, ahol szubsztituensként szerepelhet

fenil-,

1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport,

1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkoxycsoport,

fenoxi-,

hidroxycsoport,

fluoratom,

klóratom,

brómatom,

nitro-,

trifluor-metil-,

-COOH,

-COOalkil-csoport, ahol az alkilcsoport 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú,

-(CH₂)_pNR₃R₄, ahol p értéke 0 vagy 1, és ahol R₃ és R₄ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport,

(b) 1- vagy 2-naftilcsoport, amelyek adott esetben 1-3 szubsztituenst hordozhatnak, ahol szubsztituensként szerepelhet

fenil-,

1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkil-,

1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkoxi-,

hidroxi-,

fenoxicssoport,

fluoratom,

klóratom,

brómatom,

nitro-,

trifluor-metil-csoport,

-COOH,

-COOalkil-csoport, ahol az alkilcsoport 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú,

-(CH₂)_pNR₃R₄, ahol p, R₃ és R₄ jelentése a fentiekben megadottal azonos,

(c) aril-alkil-csoport,

(d) egyenes vagy elágazó láncú, 1-20 szénatomos alkilcsoport, amely telített vagy 1-3 kettőskötést tartalmaz, vagy

(e) adamantil- vagy cikloalkilcsoport, ahol a cikloalkilcsoport 3-6 szénatomos, azzal a feltételekkel, hogy

(i) az esetben, ha X jelentése $(CH_2)_n$, Y jelentése oxigénatom és R_1 jelentése szubsztituált fenilcsoport, úgy R_2 jelentése szubsztituált fenilcsoport,

(ii) amennyiben Y jelentése oxigénatom, X jelentése $(CH_2)_n$, R_2 jelentése fenil- vagy naftilcsoport, úgy R_1 jelentése egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoporttól eltérő, és

(iii) az (I) általános képletű vegyületek eltérőek azoktól a vegyületektől, amelyek képletében a szubsztituensek jelentése az alábbi:

| X | Y | R | R_1 | R_2 |
|--------|---|---|---------------------|--------|
| CH_2 | O | H | $(CH_2)_2CH_3$ | Ph |
| CH_2 | O | H | CH_3 | Ph |
| CH_2 | O | H | (a) képletű csoport | izo-Pr |

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy olyan (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelynek képletében R_1 jelentése fenilcsoport.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy olyan (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelynek képletében R_1 jelentése 2,6-helyzetben diszubsztituált fenilcsoport.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy olyan (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelynek képletében R_2 jelentése fenilcsoport.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , h o g y o l y a n (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk, ahol a képletben R_2 jelentése a 2,6-helyzetben diszubsztituált fenilcsoport.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , h o g y o l y a n (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelynek képletében R_1 és R_2 jelentése fenilcsoport.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , h o g y o l y a n (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelynek képletében R_1 és R_2 jelentése 2,6-helyzetben diszubsztituált fenilcsoport.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , h o g y o l y a n (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelynek képletében R_1 jelentése a 2,6-helyzetben diszubsztituált fenilcsoport és R_2 jelentése a 2,4,6-helyzetben triszubsztituált fenilcsoport.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , h o g y o l y a n (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelynek képletében R_1 jelentése 2,6-bisz(1-metil-etil)-fenilcsoport és R_2 jelentése 2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-csoport vagy 2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenilcsoport.

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , h o g y o l y a n (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelynek képletében

R_1 jelentése fenilcsoport vagy a 2,6-helyzetben diszubsztituált fenilcsoport, R_2 jelentése fenilcsoport vagy a 2,6-helyzetben diszubsztituált fenilcsoport, ahol R_1 és R_2 jelentése egyaránt fenilcsoport, ahol a fenilcsoportok a 2,6-helyzetben diszubsztituáltak, ahol az R_1 helyében álló fenilcsoport a 2,6-helyzetben diszubsztituált, és az R_2 helyében álló fenilcsoport a 2,4,6-helyzetben triszubsztituált, ahol R_1 jelentése 2,6-bisz(1-metil-etil)-fenilcsoport és R_2 jelentése 2,6-bisz(1-metil-etil)-fenilcsoport vagy 2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenilcsoport, ahol R_1 és R_2 közül az egyik jelentése egy (b) általános képletű csoport, ahol a képletben t értéke 0 vagy 1 és 4

közötti egész szám, w értéke 0 vagy 1 és 4 közötti egész szám, azzal a feltétellel, hogy t és w összege legfeljebb 5, R^5 és R_6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy abban az esetben ha R^5 jelentése hidrogénatom, R_6 jelentése R_7 jelentésénél megadottakkal azonos is lehet, R_7 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport, ahol a fenilcsoport 1-3 szubsztituenset hordozhat, szubsztituensként szerepelhet 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkoxi-, fenoxi-, hidroxilcsoport, fluoratom, klóratom, brómatom, nitro-, trifluor-metil-csoport, $-\text{COOH}$, COO- alkilcsoport, ahol az alkilcsoport 1-4 szénatomos vagy $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}_3\text{R}_4$, ahol p , R_3 és R_4 jelentése a fentiekben megadottal azonos.

11. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy olyan (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelynek képletében

- X jelentése oxigénatom, kénatom vagy $(\text{CR}'\text{R}'')_n$;
- Y jelentése oxigénatom, kénatom vagy $(\text{CR}'\text{R}'')_n$, azzal a feltétellel, hogy X és Y közül legalább az egyik jelentése $(\text{CR}'\text{R}'')_n$, ahol a képletben n értéke 1 és 4 közötti egész szám, és R' és R'' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, adott esetben szubsztituált fenilcsoport, halogénatom, hidroxil-, alkoxi-, acil-oxi-, cikloalkilcsoport vagy R' és R'' jelentése együttesen egy karbonil- vagy 3-10 szénatomos spirocikloalkilcsoport,
- R jelentése hidrogénatom,
- R_1 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport, 1-10 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, 3-10 szénatomos cikloalkilcsoport,
- R_2 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport, 1-10 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil- vagy adott esetben szubsztituált fenoxycsoport, azzal a feltétellel, hogy csak az esetben, ha X jelentése $(\text{CR}'\text{R}'')_n$ csoport, jelenthet R_1 adott esetben szubsztituált

fenoxicsoportot, és csak az esetben, ha Y jelentése $(CR'R'')_n$ csoport, jelenthet

R_2 adott esetben szubsztituált fenoxicsoportot, azzal a további feltétellel, hogy R_1 és R_2 közül legalább az egyik adott esetben szubsztituált fenil- vagy fenoxicsoportot jelent.

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy olyan (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelynek képletében

X jelentése oxigénatom,

Y jelentése $(CR'R'')_n$ csoport, ahol n értéke 1 vagy 2,

R jelentése hidrogénatom,

R_1 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport,

R_2 jelentése adott esetben szubsztituált fenil- vagy fenoxicsoport, 1-10 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkil- vagy 3-10 szénatomos cikloalkilcsoport, és

R' és R'' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, adott esetben szubsztituált fenilcsoport, halogénatom, hidroxil-, alkoxi-, acil-oxi- vagy cikloalkilcsoport, vagy R' és R'' együttes jelentése egy karbonil- vagy spirocikloalkilcsoport.

13. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy (I) általános képletű vegyületként valamely alábbi vegyületet alkalmazzuk:

szulfaminsav-(fenil-acetil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,

szulfaminsav-[[2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil]-acetil]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,

szulfaminsav-[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-acetil]-2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil-észter,

szulfaminsav-[[2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil]-acetil]-2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil-észter,

szulfaminsav-[adamantán-acetil]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,

szulfaminsav-[[2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil]-acetyl]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-
-észter-nátriumsó,

szulfaminsav-[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-acetyl]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-
-észter-nátriumsó,

szulfaminsav-(dekanoil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,

szulfaminsav-(dodekanoil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,

2,6-bisz(1-metil-etil)-N-[[[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-metil]-szulfonil]-
-benzolacetamid,

2,6-bisz(1-metil-etil)-N-[[[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-metil]-szulfonil]-
-benzolacetamid-nátriumsó,

2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-[[[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-metil]-szulfonil]-
-karbamát,

2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-[[[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-metil]-szulfonil]-
-karbamát-nátriumsó,

szulfaminsav-(1-oxo-3,3-difenil-propil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,

szulfaminsav-[2,6-diklór-fenil-(acetyl)]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,

szulfaminsav-[2,6-diklór-fenil-(acetyl)]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,

szulfaminsav-transz-[(2-fenil-ciklopropil)-karbonil]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-
-észter,

szulfaminsav-[2,5-dimetoxi-fenil-(acetyl)]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,

szulfaminsav-[2,4,6-trimetoxi-fenil-(acetyl)]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,

szulfaminsav-[2,4,6-trimetil-fenil-(acetyl)]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,

szulfaminsav-[2-tio-fenil-(acetyl)]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,

szulfaminsav-[3-tio-fenil-(acetyl)]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,

szulfaminsav-[2-metoxi-fenil-(acetyl)]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,

szulfaminsav-(oxo-fenil-acetyl)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,

szulfaminsav-[2-trifluor-metil-fenil-(acetyl)]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,

szulfaminsav-(1-oxo-2-fenil-propil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(ciklopentil-fenil-acetil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(ciklohexil-acetil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(difenil-acetil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(trifenil-acetil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[(1-fenil-ciklopentil)-karbonil]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(3-metil-1-oxo-2-fenil-pentil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(1-oxo-2-fenil-butyl)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(ciklohexil-fenil-acetil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(1-oxo-2,2-difenil-propil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[(9H-fluoren-9-il)-karbonil]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(1-oxo-3-fenil-propil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[1-oxo-3-[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-2-propenil]-2,6-bisz(1-
-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[1-oxo-3-[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-propil]-2,6-bisz(1-metil-
-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[(acetyl-oxi)-[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-acetyl]-2,6-bisz(1-metil-
-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[hidroxi-[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-acetyl]-2,6-bisz(1-metil-etil)-
-fenil-észter,
szulfaminsav-[fluor-[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-acetyl]-2,6-bisz(1-metil-etil)-
-fenil-észter,
szulfaminsav-(3-metil-1-oxo-2-fenil-pentil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter-
-nátriumsó,
szulfaminsav-[[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenoxi]-acetyl]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-
-észter,

szulfaminsav-[[2,6-bisz(1-metil-etil)-fenoxi]-acetil]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-
-észter és

szulfaminsav-[[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-acetil]-2,6-bisz(fenil)-fenil-észter.

14. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy (I) általános képletű vegyületként szulfaminsav-[[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-acetil]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észtert adunk.

15. Eljárás perifériás érbetegségek kezelésére, a z z a l j e l l e m e z v e ,
hogy arra rászoruló emlős betegnek terápiásan hatásos mennyiségben valamely (I) általános képletű vegyületet vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sóját adjuk, ahol a képletben

X és Y jelentése oxigénatom, kénatom vagy $(CR'R'')_n$, ahol n értéke 1-4-ig terjedő egész szám és R' és R'' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkoxycsoport, halogénatom, hidroxil-, acil-oxi-, cikloalkil-, vagy adott esetben szubsztituált fenilcsoport, vagy

R' és R'' együttes jelentése egy spirocikloalkil- vagy karbonilcsoport, azzal a feltétellel, hogy X és Y közül legalább az egyik jelentése $-(CR'R'')_n$, valamint azzal a további feltétellel, amennyiben X és Y egyaránt $(CR'R'')_n$, továbbá R' és R'' jelentése hidrogénatom és n értéke 1, úgy R₁ és R₂ jelentése arilcsoport,

R jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkil- vagy benzilcsoport,

R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül

(a) fenil- vagy fenoxycsoport, amelyek adott esetben 1-5 szubsztituenst hordozhatnak, ahol szubsztituensként szerepelhet

fenil-,

1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport,

1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkoxycsoport,

fenoxi-,

hidroxicsoport,

fluoratom,

klóratom,

brómatom,

nitro-,

trifluor-metil-,

-COOH,

-COOalkil-csoport, ahol az alkilcsoport 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú,

$-(CH_2)_pNR_3R_4$, ahol p értéke 0 vagy 1, és ahol R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport,

(b) 1- vagy 2-naftilcsoport, amelyek adott esetben 1-3 szubsztituenst hordozhatnak, ahol szubsztituensként szerepelhet

fenil-,

1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkil-,

1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkoxi-,

hidroxi-,

fenoxicsoport,

fluoratom,

klóratom,

brómatom,

nitro-,

trifluor-metil-csoport,

-COOH,

-COOalkil-csoport, ahol az alkilcsoport 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú,

$-(CH_2)_pNR_3R_4$, ahol p , R_3 és R_4 jelentése a fentiekben megadottal azonos,

(c) aril-alkil-csoport,

(d) egyenes vagy elágazó láncú, 1-20 szénatomos alkilcsoport, amely telített vagy 1-3 kettőskötést tartalmaz, vagy

(e) adamantil- vagy cikloalkilcsoport, ahol a cikloalkilcsoport 3-6 szénatomos, azzal a feltételekkel, hogy

- (i) az esetben, ha X jelentése $(CH_2)_n$, Y jelentése oxigénatom és R_1 jelentése szubsztituált fenilcsoport, úgy R_2 jelentése szubsztituált fenilcsoport,
- (ii) amennyiben Y jelentése oxigénatom, X jelentése $(CH_2)_n$, R_2 jelentése fenil- vagy naftilcsoport, úgy R_1 jelentése egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoporttól eltérő, és
- (iii) az (I) általános képletű vegyületek eltérőek azoktól a vegyületektől, amelyek képletében a szubsztituensek jelentése az alábbi:

| X | Y | R | R_1 | R_2 |
|--------|---|---|---------------------|--------|
| CH_2 | O | H | $(CH_2)_2CH_3$ | Ph |
| CH_2 | O | H | CH_3 | Ph |
| CH_2 | O | H | (a) képletű csoport | izo-Pr |

16. A 15. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy (I) általános képletű vegyületként valamely alábbi vegyületet adjuk:

szulfaminsav-(fenil-acetil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,

szulfaminsav-[[2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil]-acetil]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,

szulfaminsav-[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-acetil]-2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil-észter,

szulfaminsav-[[2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil]-acetil]-2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil-
-észter,
szulfaminsav-[adamantán-acetil]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[[2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil]-acetil]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-
-észter-nátriumsó,
szulfaminsav-[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-acetil]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-
-észter-nátriumsó,
szulfaminsav-(dekanoil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(dodekanoil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
2,6-bisz(1-metil-etil)-N-[[[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-metil]-szulfonil]-
-benzolacetamid,
2,6-bisz(1-metil-etil)-N-[[[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-metil]-szulfonil]-
-benzolacetamid-nátriumsó,
2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-[[[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-metil]-szulfonil]-
-karbamát,
2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-[[[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-metil]-szulfonil]-
-karbamát-nátriumsó,
szulfaminsav-(1-oxo-3,3-difenil-propil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[2,6-diklór-fenil-(acetil)]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[2,6-diklór-fenil-(acetil)]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-transz-[(2-fenil-ciklopropil)-karbonil]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-
-észter,
szulfaminsav-[2,5-dimetoxi-fenil-(acetil)]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[2,4,6-trimetoxi-fenil-(acetil)]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[2,4,6-trimetil-fenil-(acetil)]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[2-tio-fenil-(acetil)]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[3-tio-fenil-(acetil)]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,

szulfaminsav-[2-metoxi-fenil-(acetil)]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(oxo-fenil-acetil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[2-trifluor-metil-fenil-(acetil)]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(1-oxo-2-fenil-propil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(ciklopentil-fenil-acetil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(ciklohexil-acetil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(difenil-acetil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(trifenil-acetil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[(1-fenil-ciklopentil)-karbonil]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(3-metil-1-oxo-2-fenil-pentil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(1-oxo-2-fenil-butyl)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(ciklohexil-fenil-acetil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(1-oxo-2,2-difenil-propil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[(9H-fluoren-9-il)-karbonil]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(1-oxo-3-fenil-propil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[1-oxo-3-[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-2-propenil]-2,6-bisz(1-
-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[1-oxo-3-[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-propil]-2,6-bisz(1-metil-
-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[(acetil-oxi)-[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-acetil]-2,6-bisz(1-metil-
-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[hidroxi-[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-acetil]-2,6-bisz(1-metil-etil)-
-fenil-észter,
szulfaminsav-[fluor-[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-acetil]-2,6-bisz(1-metil-etil)-
-fenil-észter,
szulfaminsav-(3-metil-1-oxo-2-fenil-pentil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter-
-nátriumsó,

szulfaminsav-[[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenoxi]-acetyl]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-
-észter,

szulfaminsav-[[2,6-bisz(1-metil-etil)-fenoxi]-acetyl]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-
-észter és

szulfaminsav-[[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-acetyl]-2,6-bisz(fenil)-fenil-észter.

17. Eljárás perifériás érbetegségek kezelésére, a z z a l j e l l e m e z v e ,
hogy az arra rászoruló betegnek szulfaminsav[[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-acetyl]-
-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észtert adunk.

18. Eljárás reszthenózis kezelésére, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az arra
rászoruló emlős betegnek gyógyászati lag hatásos mennyiségben olyan (I) általános
képletű vegyületet, vagy e vegyület gyógyászati lag megfelelő sóját adjuk, ahol a
képletben

X és Y jelentése oxigénatom, kénatom vagy $(CR'R'')_n$, ahol n értéke 1-4-ig terjedő
egész szám és R' és R'' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-,
alkoxicsoport, halogénatom, hidroxil-, acil-oxi-, cikloalkil-, vagy adott esetben
szubsztituált fenilcsoport, vagy

R' és R'' együttes jelentése egy spirocikloalkil- vagy karbonilcsoport,

azzal a feltétellel, hogy X és Y közül legalább az egyik jelentése $-(CR'R'')_n$,
valamint azzal a további feltétellel, amennyiben X és Y egyaránt $(CR'R'')_n$, to-
vábbá R' és R'' jelentése hidrogénatom és n értéke 1, úgy R₁ és R₂ jelentése
arilcsoport,

R jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkil-
vagy benzilcsoport,

R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül

(a) fenil- vagy fenoxicsoport, amelyek adott esetben 1-5 szubsztituenszt hor-
dozhatnak, ahol szubsztituensként szerepelhet

fenil-,

1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport,
1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkoxics csoport, s
fenoxi-,
hidroxics csoport,
fluoratom,
klóratom,
brómatom,

nitro-,
trifluor-metil-,
-COOH,
-COOalkil-csoport, ahol az alkilcsoport 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú,
-(CH₂)_pNR₃R₄, ahol p értéke 0 vagy 1, és ahol R₃ és R₄ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport,

(b) 1- vagy 2-naftilcsoport, amelyek adott esetben 1-3 szubsztituenst hordozhatnak, ahol szubsztituensként szerepelhet

fenil-,
1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkil-,
1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkoxi-,
hidrox-,
fenoxics csoport,
fluoratom,
klóratom,
brómatom,
nitro-,
trifluor-metil-csoport,
-COOH,

- COOalkil-csoport, ahol az alkilcsoport 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú,
- (CH₂)_pNR₃R₄, ahol p, R₃ és R₄ jelentése a fentiekben megadottal azonos,
- (c) aril-alkil-csoport,
- (d) egyenes vagy elágazó láncú, 1-20 szénatomos alkilcsoport, amely telített vagy 1-3 kettőskötést tartalmaz, vagy
- (e) adamantil- vagy cikloalkilcsoport, ahol a cikloalkilcsoport 3-6 szénatomos, azzal a feltételekkel, hogy
- (i) az esetben, ha X jelentése (CH₂)_n, Y jelentése oxigénatom és R₁ jelentése szubsztituált fenilcsoport, úgy R₂ jelentése szubsztituált fenilcsoport,
- (ii) amennyiben Y jelentése oxigénatom, X jelentése (CH₂)_n, R₂ jelentése fenil- vagy naftilcsoport, úgy R₁ jelentése egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoporttól eltérő, és
- (iii) az (I) általános képletű vegyületek eltérőek azoktól a vegyületektől, amelyek képletében a szubsztituensek jelentése a következő:

| X | Y | R | R ₁ | R ₂ |
|-----------------|---|---|---|----------------|
| CH ₂ | O | H | (CH ₂) ₂ CH ₃ | Ph |
| CH ₂ | O | H | CH ₃ | Ph |
| CH ₂ | O | H | (a) képletű csoport | izo-Pr |

19. A 18. igénypont szerinti eljárás resztenózis kezelésére, a z z a l j e l l e - m e z v e , hogy (I) általános képletű vegyületként valamely alábbi vegyületet adjuk:

szulfaminsav-(fenil-acetil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,

szulfaminsav-[[2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil]-acetil]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,

szulfaminsav-[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-acetil]-2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil-
-észter,

szulfaminsav-[[2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil]-acetil]-2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil-
-észter,

szulfaminsav-[adamantán-acetil]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,

szulfaminsav-[[2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil]-acetil]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-
-észter-nátriumsó,

szulfaminsav-[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-acetil]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-
-észter-nátriumsó,

szulfaminsav-(dekanoil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,

szulfaminsav-(dodekanoil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,

2,6-bisz(1-metil-etil)-N-[[[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-metil]-szulfonil]-
-benzolacetamid,

2,6-bisz(1-metil-etil)-N-[[[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-metil]-szulfonil]-
-benzolacetamid-nátriumsó,

2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-[[[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-metil]-szulfonil]-
-karbamát,

2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-[[[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-metil]-szulfonil]-
-karbamát-nátriumsó,

szulfaminsav-(1-oxo-3,3-difenil-propil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,

szulfaminsav-[2,6-diklór-fenil-(acetil)]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,

szulfaminsav-[2,6-diklór-fenil-(acetil)]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,

szulfaminsav-transz-[(2-fenil-ciklopropil)-karbonil]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-
-észter,

szulfaminsav-[2,5-dimetoxi-fenil-(acetil)]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,

szulfaminsav-[2,4,6-trimetoxi-fenil-(acetil)]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,

szulfaminsav-[2,4,6-trimetil-fenil-(acetil)]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,

szulfaminsav-[2-tio-fenil-(acetil)]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[3-tio-fenil-(acetil)]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[2-metoxi-fenil-(acetil)]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(oxo-fenil-acetil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[2-trifluor-metil-fenil-(acetil)]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(1-oxo-2-fenil-propil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(ciklopentil-fenil-acetil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(ciklohexil-acetil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(difenil-acetil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(trifenil-acetil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[(1-fenil-ciklopentil)-karbonil]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(3-metil-1-oxo-2-fenil-pentil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(1-oxo-2-fenil-butil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(ciklohexil-fenil-acetil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(1-oxo-2,2-difenil-propil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[(9H-fluoren-9-il)-karbonil]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(1-oxo-3-fenil-propil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[1-oxo-3-[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-2-propenil]-2,6-bisz(1-
-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[1-oxo-3-[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-propil]-2,6-bisz(1-metil-
-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[(acetil-oxi)-[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-acetil]-2,6-bisz(1-metil-
-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[hidroxi-[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-acetil]-2,6-bisz(1-metil-etil)-
-fenil-észter,
szulfaminsav-[fluor-[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-acetil]-2,6-bisz(1-metil-etil)-
-fenil-észter,

szulfaminsav-(3-metil-1-oxo-2-fenil-pentil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter-
-nátriumsó,

szulfaminsav-[[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenoxi]-acetyl]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-
-észter,

szulfaminsav-[[2,6-bisz(1-metil-etil)-fenoxi]-acetyl]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-
-észter és

szulfaminsav-[[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-acetyl]-2,6-bisz(fenil)-fenil-észter.

20. Eljárás resztenózis kezelésére, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az arra
rászoruló betegnek szulfaminsav-[[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-acetyl]-2,6-bisz(1-
-metil-etil)-fenil-észtert adunk.

21. Eljárás agyérrendszeri betegségek kezelésére, a z z a l j e l l e m e z v e ,
hogy az arra rászoruló emlős betegnek gyógyászatiilag hatásos mennyiségben
olyan (I) általános képletű vegyületet vagy e vegyület gyógyászatiilag megfelelő
sóját adjuk, ahol a képletben

X és Y jelentése oxigénatom, kénatom vagy $(CR'R'')_n$, ahol n értéke 1-4-ig terjedő
egész szám és R' és R'' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-,
alkoxycsoport, halogénatom, hidroxil-, aciloxi-, cikloalkil-, vagy adott esetben
szubsztituált fenilcsoport, vagy

R' és R'' együttes jelentése egy spirocikloalkil- vagy karbonilcsoport,

azzal a feltétellel, hogy X és Y közül legalább az egyik jelentése $-(CR'R'')_n$,
valamint azzal a további feltétellel, amennyiben X és Y egyaránt $(CR'R'')_n$, to-
vábbá R' és R'' jelentése hidrogénatom és n értéke 1, úgy R₁ és R₂ jelentése
arilcsoport,

R jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkil-
vagy benzilcsoport,

R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül

(a) fenil- vagy fenoxicsoport, amelyek adott esetben 1-5 szubsztituenst hordozhatnak, ahol szubsztituensként szerepelhet

fenil-,

1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport,

1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkoxicsoport, s

fenoxi-,

hidroxicsoport,

fluoratom,

klóratom,

brómatom,

nitro-,

trifluor-metil-,

-COOH,

-COOalkil-csoport, ahol az alkilcsoport 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú,

$-(CH_2)_pNR_3R_4$, ahol p értéke 0 vagy 1, és ahol R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport,

(b) 1- vagy 2-naftilcsoport, amelyek adott esetben 1-3 szubsztituenst hordozhatnak, ahol szubsztituensként szerepelhet

fenil-,

1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkil-,

1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkoxi-,

hidroxi-,

fenoxicsoport,

fluoratom,

klóratom,

brómatom,

nitro-,

trifluor-metil-csoport,

-COOH,

-COOalkil-csoport, ahol az alkilcsoport 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú,

-(CH₂)_pNR₃R₄, ahol p, R₃ és R₄ jelentése a fentiekben megadottal azonos,

(c) aril-alkil-csoport,

(d) egyenes vagy elágazó láncú, 1-20 szénatomos alkilcsoport, amely telített vagy 1-3 kettőskötést tartalmaz, vagy

(e) adamantil- vagy cikloalkilcsoport, ahol a cikloalkilcsoport 3-6 szénatomos, azzal a feltételekkel, hogy

- (i) az esetben, ha X jelentése (CH₂)_n, Y jelentése oxigénatom és R₁ jelentése szubsztituált fenilcsoport, úgy R₂ jelentése szubsztituált fenilcsoport,
- (ii) amennyiben Y jelentése oxigénatom, X jelentése (CH₂)_n, R₂ jelentése fenil- vagy naftilcsoport, úgy R₁ jelentése egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoporttól eltérő, és
- (iii) az (I) általános képletű vegyületek eltérőek azoktól a vegyületektől, amelyek képletében a szubsztituensek jelentése az alábbi:

| X | Y | R | R ₁ | R ₂ |
|-----------------|---|---|---|----------------|
| CH ₂ | O | H | (CH ₂) ₂ CH ₃ | Ph |
| CH ₂ | O | H | CH ₃ | Ph |
| CH ₂ | O | H | (a) képletű csoport | izo-Pr |

22. A 21. igénypont szerinti eljárás agyérrendszeri betegségek kezelésére, azzal jellemezve, hogy a kezelt betegnek valamely alábbi vegyületet adjuk:

szulfaminsav-(fenil-acetil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[[2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil]-acetil]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-
-észter,
szulfaminsav-[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-acetil]-2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil-
-észter,
szulfaminsav-[[2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil]-acetil]-2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil-
-észter,
szulfaminsav-[adamantán-acetil]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[[2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil]-acetil]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-
-észter-nátriumsó,
szulfaminsav-[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-acetil]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-
-észter-nátriumsó,
szulfaminsav-(dekanoil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(dodekanoil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
2,6-bisz(1-metil-etil)-N-[[[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-metil]-szulfonil]-
-benzolacetamid,
2,6-bisz(1-metil-etil)-N-[[[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-metil]-szulfonil]-
-benzolacetamid-nátriumsó,
2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-[[[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-metil]-szulfonil]-
-karbamát,
2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-[[[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-metil]-szulfonil]-
-karbamát-nátriumsó,
szulfaminsav-(1-oxo-3,3-difenil-propil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[2,6-diklór-fenil-(acetil)]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[2,6-diklór-fenil-(acetil)]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-transz-[(2-fenil-ciklopropil)-karbonil]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-
-észter,

szulfaminsav-[2,5-dimetoxi-fenil-(acetil)]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[2,4,6-trimetoxi-fenil-(acetil)]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[2,4,6-trimetil-fenil-(acetil)]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[2-tio-fenil-(acetil)]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[3-tio-fenil-(acetil)]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[2-metoxi-fenil-(acetil)]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(oxo-fenil-acetil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,

szulfaminsav-[2-trifluor-metil-fenil-(acetil)]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(1-oxo-2-fenil-propil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(ciklopentil-fenil-acetil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(ciklohexil-acetil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(difenil-acetil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(trifenil-acetil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[(1-fenil-ciklopentil)-karbonil]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(3-metil-1-oxo-2-fenil-pentil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(1-oxo-2-fenil-butil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(ciklohexil-fenil-acetil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(1-oxo-2,2-difenil-propil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[(9H-fluoren-9-il)-karbonil]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-(1-oxo-3-fenil-propil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter,
szulfaminsav-[1-oxo-3-[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-2-propenil]-2,6-bisz(1-
-metil-etil)-fenil-észter,

szulfaminsav-[1-oxo-3-[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-propil]-2,6-bisz(1-metil-
-etil)-fenil-észter,

szulfaminsav-[(acetil-oxi)-[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-acetil]-2,6-bisz(1-metil-
-etil)-fenil-észter,

szulfaminsav-[hidroxi-[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-acetil]-2,6-bisz(1-metil-etil)-
-fenil-észter,

szulfaminsav-[fluor-[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-acetil]-2,6-bisz(1-metil-etil)-
-fenil-észter,

szulfaminsav-(3-metil-1-oxo-2-fenil-pentil)-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észter-
-nátriumsó,

szulfaminsav-[[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenoxi]-acetil]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-
-észter,

szulfaminsav-[[2,6-bisz(1-metil-etil)-fenoxi]-acetil]-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-
-észter és

szulfaminsav-[[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-acetil]-2,6-bisz(fenil)-fenil-észter.

23. Eljárás agyérrendszeri betegségek kezelésére, a z z a l j e l l e m e z v e ,
hogy az arra rászoruló betegnek szulfaminsav[[2,4,6-trisz(1-metil-etil)-fenil]-acetil-
-2,6-bisz(1-metil-etil)-fenil-észtert adunk.

**Szulfaminsav-származékok, acil-szulfonamidok és szulfonil-karbamát-
-származékok alkalmazása lipoproteinszintet csökkentő gyógyászati készítmé-
nyek előállítására**

K I V O N A T

A találmány tárgyát Lp(a) szérum- és plazmaszint csökkentésére alkalmas eljárás képezi. Az arra rászoruló emlősöknél a találmány szerinti eljárást úgy végezzük, hogy a kezelt betegnek az Lp(a) szérum és plazmaszintjét csökkentő hatásos mennyiségben valamely (I) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját adjuk. Az (I) általános képletben

X és Y jelentése oxigénatom, kénatom vagy $(CR'R'')_n$, ahol n értéke 1-4-ig terjedő egész szám és R' és R'' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkoxycsoport, halogénatom, hidroxil-, acil-oxi-, cikloalkil-, vagy adott esetben szubsztituált fenilcsoport, vagy

R' és R'' együttes jelentése egy spirocikloalkil- vagy karbonilcsoport, azzal a feltétellel, hogy X és Y közül legalább az egyik jelentése $-(CR'R'')_n$, valamint azzal a további feltétellel, amennyiben X és Y egyaránt $(CR'R'')_n$, továbbá R' és R'' jelentése hidrogénatom és n értéke 1, úgy R₁ és R₂ jelentése arilcsoport,

R jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkil- vagy benzilcsoport,

R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül

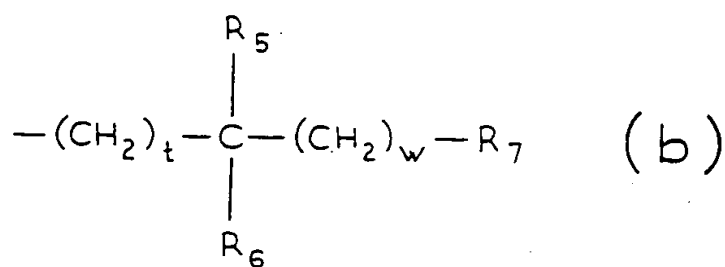
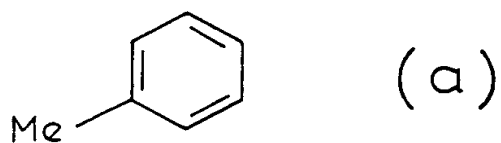
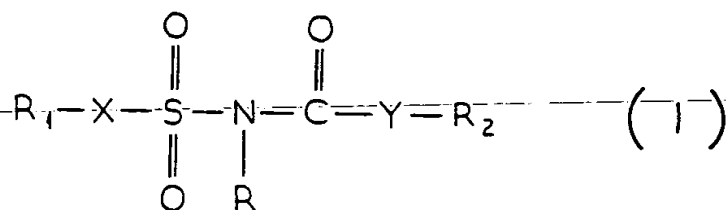
(a) fenil- vagy fenoxycsoport, amelyek adott esetben 1-5 szubsztituenst hordozhatnak, ahol különféle szubsztituensek szerepelhetnek,

(b) 1- vagy 2-naftilcsoport, amelyek adott esetben 1-3 szubsztituenst hordozhatnak, ahol szintén különféle szubsztituensek lehetnek jelen,

- (c) aril-alkil-csoport,
- (d) egyenes vagy elágazó láncú, 1-20 szénatomos alkilcsoport, amely telített vagy 1-3 kettőskötést tartalmaz, vagy
- (e) adamantil- vagy cikloalkilcsoport, ahol a cikloalkilcsoport 3-6 szénatomos, azzal a feltételekkel, hogy
- (i) az esetben, ha X jelentése $(CH_2)_n$, Y jelentése oxigénatom és R_1 jelentése szubsztituált fenilcsoport, úgy R_2 jelentése szubsztituált fenilcsoport,
- (ii) amennyiben Y jelentése oxigénatom, X jelentése $(CH_2)_n$, R_2 jelentése fenil- vagy naftilcsoport, úgy R_1 jelentése egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoporttól eltérő, és
- (iii) az (I) általános képletű vegyületek eltérőek azon vegyületektől, amelyek képletében a szubsztituensek jelentése az alábbi:

| X | Y | R | R_1 | R_2 |
|--------|---|---|---------------------|--------|
| CH_2 | O | H | $(CH_2)_2CH_3$ | Ph |
| CH_2 | O | H | CH_3 | Ph |
| CH_2 | O | H | (a) képletű csoport | izo-Pr |

A találmány szerinti kezelési eljárás eredményesen alkalmazható perifériás érrendszeri betegségek, resztenózis, valamint agyérrendszeri megbetegedések kezelésére is.



THIS PAGE BLANK (USPTO)